



TITLE:

Tim4- and MerTK-Mediated Engulfment of Apoptotic Cells by Mouse Resident Peritoneal Macrophages(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nishi, Chihiro

CITATION:

Nishi, Chihiro. Tim4- and MerTK-Mediated Engulfment of Apoptotic Cells by Mouse Resident Peritoneal Macrophages. 京都大学, 2016, 博士(医科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19630>

RIGHT:

京都大学	博士（医科学）	氏 名	西 ちひろ
論文題目	Tim4- and MerTK-Mediated Engulfment of Apoptotic Cells by Mouse Resident Peritoneal Macrophages (腹腔常在マクロファージにおける Tim4 と MerTK 依存的な死細胞の貪食)		
(論文内容の要旨)			
<p>生体内において、アポトーシス細胞はマクロファージなどの貪食細胞によって速やかに貪食される。その際、貪食細胞はアポトーシス細胞の細胞膜上に露出されるリン脂質、ホスファチジルセリンを特異的に認識し、貪食する。当研究室では、腹腔常在マクロファージにおいてアポトーシス細胞のホスファチジルセリンを特異的に認識し、貪食を促進する因子として、I型膜タンパク質である Tim4 を同定した。Tim4 はホスファチジルセリン受容体として死細胞に強く結合するが、その細胞内領域は非常に短く、この領域を欠損させても、貪食能力に影響を与えない。このことから、腹腔常在マクロファージには Tim4 により結合した死細胞を取り込むための貪食シグナル伝達因子が存在すると考えられる。そこで、腹腔常在マクロファージをフローサイトメトリーにより調べたところ、貪食シグナルを伝達する分子として知られている MerTK の発現を認めた。MerTK はアポトーシス細胞とマクロファージの橋渡し分子である Gas6 や Protein S をリガンドとする受容体型チロシンキナーゼである。まず、MerTK の腹腔常在マクロファージにおける死細胞貪食への関与を解析した。野生型のマウスから調製した腹腔常在マクロファージにアポトーシスを誘導したマウス胸腺細胞を貪食させる assay 系に Tim4、MerTK の中和抗体を添加した。その結果、死細胞の貪食はそれぞれの抗体で用量依存的に阻害された。また、Tim4、MerTK それぞれの遺伝子欠損マウスから調製した腹腔常在マクロファージは、死細胞の貪食能を喪失していた。次いで、貪食能を持たない浮遊細胞 Ba/F3 細胞に、Tim4、MerTK を発現させた。すると、MerTK を発現する細胞には死細胞は結合せず、貪食効率も低かった。また、Tim4 を発現する細胞は死細胞を強く結合したが、これを貪食することは出来なかった。一方、Tim4 と MerTK を共発現した細胞は、死細胞を強く結合し、腹腔常在マクロファージに匹敵するほどの強い貪食能を示した。このことから、腹腔常在マクロファージによる死細胞の貪食には Tim4 と MerTK の 2 個の分子が必須と結論した。また、MerTK は死細胞を貪食する際、チロシンリン酸化されるが、Tim4 遺伝子欠損マウスから調製したマクロファージにアポトーシス細胞を添加しても MerTK のリン酸化はほとんど起こらなかった。Tim4 に対する中和抗体を野生型マクロファージに加えた場合にも同様の結果が得られた。以上の結果から、腹腔常在マクロファージによる死細胞の貪食では、Tim4 と MerTK の両因子が必須であり、Tim4 を用いてアポトーシス細胞を結合し、MerTK のリン酸化により引き起こされるシグナル伝達を介して、貪食が進行すると結論した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>Tim4 はマクロファージによるアポトーシス細胞の貪食に関与する膜たんぱく質として同定された。Tim4 はアポトーシス細胞の表面に露出されるホスファチジルセリンを認識するが、その細胞内領域は短く、貪食のシグナルをマクロファージに伝達する能力はない。申請者は、マウス腹腔常在マクロファージには Tim4 とともに受容体型チロシンキナーゼ MerTK が発現されていることを見出した。Tim4、MerTK の抗体は腹腔常在マクロファージによる死細胞の貪食を抑制し、それぞれを欠損するマウスから調製したマクロファージはアポトーシス細胞を貪食できなかった。またマクロファージがアポトーシス細胞を貪食する際、MerTK は、チロシンリン酸化されたが、Tim4 欠損マウスから単離したマクロファージでは、そのリン酸化が顕著に減弱していた。一方、貪食能を持たない B 細胞株 Ba/F3 に Tim4 と MerTK を共発現したところ、アポトーシス細胞と強く結合し、盛んに死細胞を貪食した。以上より、腹腔常在マクロファージによるアポトーシス細胞の貪食は二段階から成り立っており、Tim4 はアポトーシス細胞を結合する過程、MerTK はその取り込みの過程に関与すると結論した。</p> <p>以上の研究はマクロファージによるアポトーシス細胞の貪食の分子機構の解明に貢献する。</p> <p>したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成28年1月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>